

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2003.07.10；60/486,386

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供有關於治療、預防或改善一種或多種枝氣管收縮疾病的徵候之組成物及方法。特別地，此處的組成物及方法包括福莫特羅（formoterol）及/或其衍生物。組成物是無推進劑的、無菌的單位劑量或多劑量吸入溶液，希望經由霧化作用而投予。

【先前技術】

發明背景

枝氣管收縮疾病影響全世界數百萬人。這樣的疾病包括氣喘（包括枝氣管性氣喘、過敏性氣喘及內因性氣喘，例如，晚期氣喘及呼吸道過度反應）、慢性枝氣管炎及其他慢性阻塞性肺部疾病。已開發具有 β_2 -腎上腺素受體激動劑活性的化合物，以治療這些疾病。這樣的化合物包括，但並不限於，艾伯叔醇（Albuterol）（ α^1 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-4-羥基-1,3-苯二甲醇）；班布特羅（Bambuterol）（二甲基氨基甲酸 5-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,3-伸苯基酯）；比托特羅（Bitolterol）（4-甲基苯甲酸 4-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,2-伸苯基酯）；布羅撒特羅（Broxaterol）（3-溴- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-5-異噁唑甲醇）；異丙基腎上腺素（Isoproterenol）（4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,2-苯二醇）；喘每特諾（Trimetoquinol）（1,2,3,4-四氫-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)甲基)-6,7-異喹啉二醇）；克倫特

羅 (Clenbuterol) (4-胺基-3,5-二氯- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇); 芬特羅 (Fenoterol) (5-(1-羥基-2-((2-(4-羥苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,3-苯二醇); 福莫特羅 (2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺); (R,R)-福莫特羅; 得士福莫特羅 (Desformoterol) ((R,R)或(S,S)-3-胺基-4-羥基- α -(((2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇); 海索那林 (Hexoprenaline) (4,4'-(1,6-己二基)-雙(亞胺基(1-羥基-2,1-乙二基))-雙-1,2-苯二醇); 異伊紗 (Isoetharine) (4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)丁基)-1,2-苯二醇); 異丙腎上腺素 (Isoprenaline) (4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,2-苯二醇); 間羥喘息定 (Metaproterenol) (5-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,3-苯二醇); 皮根特羅 (Picumeterol) (4-胺基-3,5-二氯- α -(((6-(2-(2-吡啶基)乙氧基)己基)胺基)甲基)苯甲醇); 吡布特羅 (Pirbuterol) (α^6 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-3-羥基-2,6-吡啶甲醇); 丙卡特羅 (Procaterol) (((R*,S*)-($\pm$)-8-羥基-5-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)丁基)-2-(1H)-喹啉酮)); 瑞丙特羅 (Reproterol) (7-(3-((2-(3,4-二羥苯基)-2-羥乙基)胺基)丙基)-3,7-二氫-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮); 立米特羅 (Rimiterol) (4-(羥基-2-哌啶基甲基)-1,2-苯二醇); 沙丁胺醇 (Salbutamol) (($\pm$)- α^1 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-4-羥基-1,3-苯二甲醇); (R)-沙丁胺醇; 沙美特羅 (Salmeterol) (($\pm$)-4-羥基- α^1 -

((6-(4-苯基丁氧基)己基)胺基)甲基)-1,3-苯二甲醇)；(R)-沙美特羅；特布他林 (Terbutaline) (5-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,3-苯二醇)；妥洛特羅 (Tulobuterol) (2-氯- α -((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；以及 TA-2005 (8-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(N-((1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)喹諾酮鹽酸鹽)。

這些化合物通常是調配用於吸入性的治療。水溶性或液體的調配物是優於固體的調配物。粉末化的調配物是更難用於投予，特別是對於年輕人及老年人，他們是最常需要這種治療的患者。在要被調配成液體的水溶液中，化合物（例如福莫特羅）並不足夠穩定。因此，對於可方便投予以及長時間穩定的形式之化合物（例如福莫特羅）的調配物，仍有其需求。

【發明內容】

發明概述

本發明提供用於治療、預防或改善一種或多種枝氣管收縮疾病的徵候之組成物及方法。此處所提供的組成物是枝氣管擴張劑或其衍生物於包含水之藥學上適合的流體中之穩定溶液，在長期的儲存中是穩定的。組成物是適合於直接投予需要的個體。藥學上適合的流體包括，但並不限於極性流體，其包括質子性流體。在此處的特定具體實例中，組成物是水溶液。

此處所提供的組成物在 25°C 具有大於 1、2 或 3 個月使用時間的估計架儲期，以及在 5°C 具有大於或等於 1、2

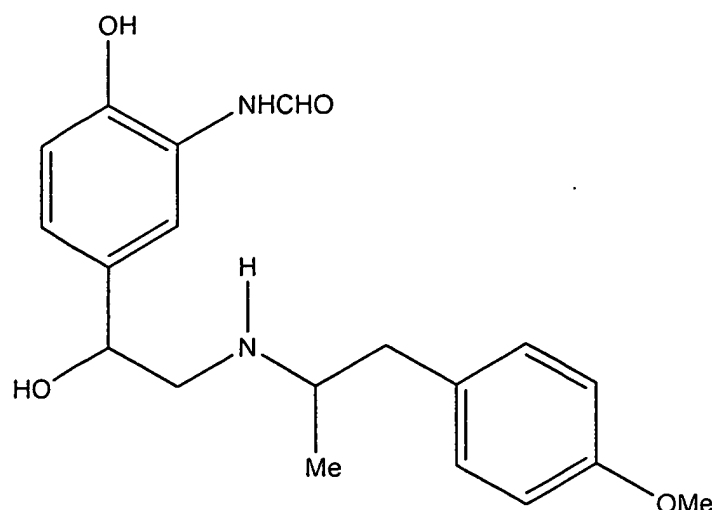
或 3 年儲存時間的估計架儲期。在部份的這些具體實例中，利用阿瑞尼士 (Arrhenius) 動力學，在這樣的儲存之後，仍保留有估計 >80% 或 >85% 或 >90% 或 >95% 的枝氣管擴張劑。這些組成物是特別有效於經由霧化作用而投予。在此處的特定具體實例中，個體是哺乳動物。在其他具體實例中，個體是人類。

將此處所提供的組成物加以調配，以在相當長的期間仍保持穩定。例如，將此處所提供的組成物儲存在 -15°C 至 25°C 之間，或 2°C 至 8°C 之間，並且保持想要的時間之穩定。在一具體實例中，組成物是儲存在 5°C。在其他具體實例中，組成物是儲存在 25°C。

此處所使用的枝氣管擴張劑是艾伯叔醇 (α^1 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-4-羥基-1,3-苯二甲醇)；班布特羅(二甲基氨基甲酸 5-(2-(((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,3-伸苯基酯)；比托特羅(4-甲基苯甲酸 4-(2-(((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,2-伸苯基酯)；布羅撒特羅(3-溴- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-5-異噁唑甲醇)；異丙基腎上腺素(4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,2-苯二醇)；喘每特諾(1,2,3,4-四氫-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)甲基)-6,7-異喹啉二醇)；克倫特羅(4-胺基-3,5-二氯- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；芬特羅(5-(1-羥基-2-((2-(4-羥苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,3-苯二醇)；福莫特羅(2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺)；(R,R)-福莫特

羅；得士福莫特羅 ((R,R)或(S,S)-3-胺基-4-羥基- α -(((2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；海索那林 (4,4'-(1,6-己二基)-雙(亞胺基(1-羥基-2,1-乙二基))-雙-1,2-苯二醇)；異伊紗 (4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)丁基)-1,2-苯二醇)；異丙腎上腺素 (4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,2-苯二醇)；間羥喘息定 (5-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,3-苯二醇)；皮根特羅 (4-胺基-3,5-二氯- α -(((6-(2-(2-吡啶基)乙氧基)己基)胺基)甲基)苯甲醇)；毗布特羅 (α^6 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-3-羥基-2,6-吡啶甲醇)；丙卡特羅 ((R*,S*)-($\pm$)-8-羥基-5-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)丁基)-2-(1H)-喹啉酮))；瑞丙特羅 (7-(3-((2-(3,4-二羥苯基)-2-羥乙基)胺基)丙基)-3,7-二氫-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)；立米特羅 (4-(羥基-2-哌啶基甲基)-1,2-苯二醇)；沙丁胺醇 (($\pm$)- α^1 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-4-羥基-1,3-苯二甲醇)；(R)-沙丁胺醇；沙美特羅 (($\pm$)-4-羥基- α^1 -(((6-(4-苯基丁氧基)己基)胺基)甲基)-1,3-苯二甲醇)；(R)-沙美特羅；特布他林 (5-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,3-苯二醇)；妥洛特羅 (2-氯- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；以及 TA-2005 (8-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(N-((1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)喹諾酮鹽酸鹽)。

此處特別有興趣的是有下式之福莫特羅：



用於此處所提供的組成物及方法中之福莫特羅，包括 2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲鹽苯胺或其立體異構物；並也包括單一對映異構物 2-羥基-5-((1S)-1-羥基-2-(((1S)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲鹽苯胺及 2-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(((1R)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲鹽苯胺。

在特定具體實例中，組成物是經由霧化作用而投予。在特定的個體族群中（包括小兒科及老年族群），投予霧化的氣溶膠是優於使用吸入性的乾燥粉末。

在一具體實例中，用於此處所提供的方法中之組成物，係包含福莫特羅之醫藥上可接受的衍生物。在另一具體實例中，用於此處所提供的方法中之組成物，係包含福莫特羅之醫藥上可接受的鹽。醫藥上可接受的鹽包括，但並不限於無機酸的鹽，例如，但並不限於鹽酸鹽及硫酸鹽；以及有機酸的鹽，例如，但並不限於醋酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽及富馬酸鹽。在一具體實例中，用於此處所

多種與不想要及/或無法控制的枝氣管收縮有關疾病或症狀的徵候。

【實施方式】

較佳具體實例之詳細說明

定義：

除非有其他不同的定義，否則此處使用的所有的技術及科學名詞都具有相同於一般熟悉於本發明所屬技藝者所通常瞭解的意義。所有的專利、申請案、公告的申請案及其他出版物，其完整內容都以引用方式納入本文中。對於此處的名詞有多數定義之事件中，除非有其他不同的指明，否則以本章節的定義為準。

如同此處所使用的，福莫特羅是指 2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺或其立體異構物。名詞福莫特羅也指單一對映異構物 2-羥基-5-((1S)-1-羥基-2-(((1S)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺 ((S,S)-福莫特羅) 及 2-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(((1R)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺 ((R,R)-福莫特羅)。

如同此處所使用的，福莫特羅富馬酸鹽是指具有式(福莫特羅) · 1/2 富馬酸鹽的福莫特羅之鹽類。

如同此處所使用的，福莫特羅游離鹼是指中性、無水形式的福莫特羅。因此，組成物包含例如 20 微克/毫升福莫特羅游離鹼的敘述，是指組成物包含 20 微克/毫升中性、無水的福莫特羅。這樣的組成物可利用福莫特羅的衍生物

如同此處所使用的，流體是指可流動的任何組成物。因此，流體包括半固體、糊狀、溶液、水溶性混合物、凝膠、洗液、乳液形式的組成物，以及其他這樣的組成物。

如同此處所使用的，混合物是指兩種或多種物質的互相合併，而非化學的結合，每個成份的物理性質仍被保留。

如同此處所使用的，此處所提供的組成物之穩定性是指在指定溫度時，大於 80%、85%、90% 或 95% 一開始量的活性成份（例如福莫特羅）存在於組成物中的時間長度。因此，例如，可於 25°C 穩定 30 天的組成物，在 25°C 儲存之後 30 天，將具有大於 80%、85%、90% 或 95% 一開始量的活性成份存在於組成物中。

如同此處所使用的，化合物之醫藥上可接受的衍生物包括其鹽、酯、烯醇醚、烯醇酯、酸、鹼、溶劑化物、水合物或前藥物。這樣的衍生物可由在此技藝中之人士，利用這樣的衍生化作用之熟知方法而易於製備。所產生的化合物可投予動物或人類而無實質上的毒性作用，並且是醫藥上活性的或是前藥物。醫藥上可接受的鹽包括，但並不限於，胺鹽，例如但並不限於，N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、氨、二乙醇胺及其他羥烷基胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、普魯卡因、N-苄基苯乙基胺、1-對-氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯並咪唑、二乙胺及其他烷基胺、哌嗪及三(羥甲基)胺基甲烷；鹼金屬鹽，例如但並不限於，鋰鹽、鉀鹽及鈉鹽；鹼土金屬鹽，例如但並不限於，鋇鹽、鈣鹽及鎂鹽；過渡金屬鹽，例如但並不限於，鋅鹽；以及

其他金屬鹽，例如但並不限於，磷酸氫鈉鹽及磷酸鈉鹽；以及也包括並不限於，無機酸的鹽，例如但並不限於，鹽酸鹽及硫酸鹽；以及有機酸的鹽，例如但並不限於，醋酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽及富馬酸鹽。醫藥上可接受的酯包括，但並不限於，酸性基團的烷基酯、烯基酯、炔基酯、芳基酯、雜芳基酯、芳烷基酯、雜芳烷基酯、環烷基酯及雜環烷基酯，酸性基團包括但並不限於，羧酸、磷酸、次膦酸、磺酸、亞磺酸及硼酸。醫藥上可接受的烯醇醚包括，但並不限於，式 $C=C(OR)$ 的衍生物，其中 R 是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基。醫藥上可接受的烯醇酯包括，但並不限於，式 $C=C(OC(O)R)$ 的衍生物，其中 R 是氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環烷基。醫藥上可接受的溶劑化物及水合物是化合物與一個或多個溶劑或水分子的錯合物，在特定具體實例中是 1 至約 100 個溶劑或水分子，在其他具體實例中是 1 至約 10 個溶劑或水分子，在其他具體實例中是 1 至約 2、3 或 4 個溶劑或水分子。福莫特羅鹽及水合物是用於此處的特定具體實例中。

如同此處所使用的，治療是指任何方式，其中一種或多種狀態、症狀或疾病的徵候被改善或其他有利地改變。治療也包括此處的組成物之任何醫藥用途，例如，用於治療癌症。

如同此處所使用的，藉由投予特定醫藥組成物而改善特定疾病的徵候，是指可歸因於或與投予組成物有關的任何減輕，無論是永久性或臨時性、持續或短暫的。

如同此處所使用的，前藥物是一種化合物，在活體內投予後，被代謝或其他轉換成生物上、醫藥上或治療上活性的化合物形式。為了製造前藥物，將醫藥活性的化合物修飾，使得活性化合物將藉由代謝過程而產生。可設計前藥物，以改變藥物的代謝穩定性或運送特性、掩飾副作用或毒性、改善藥物的味道或改變藥物的其他特徵或性質。藉由活體內的藥效過程及藥物代謝的知識，一旦知道醫藥上活性的化合物，則在此技藝中之人士可設計化合物的前藥物（例如，參見 Nogrady (1985)，藥用化學：生化方法，牛津大學出版社，紐約，第 388-392 頁）。

應理解的是，用於此處所提供的組成物及方法中之化合物，可包含對掌中心。這樣的對掌中心可具有(R)或(S)構形，或可以是其混合物。因此，用於此處所提供的組成物中之化合物，可以是對映異構物地純的，或是立體異構物或非對映異構物的混合物。應理解的是，此處所提供的化合物之對掌中心，可經歷活體內的差向異構作用。因此，熟悉於此技藝者將理解，以其(R)形式投予化合物，對於經歷活體內差向異構作用的化合物而言，是相等於以其(S)形式投予化合物。

如同此處所使用的，枝氣管收縮是指枝氣管口徑的減小。

如同此處所使用的，不想要及/或無法控制的枝氣管收縮，是指導致病理徵候或症狀或源自病理徵候或症狀的枝氣管收縮。病理症狀包括，但並不限於，氣喘及慢性阻塞性肺部疾病（COPD）。病理徵候包括，但並不限於，氣喘及慢性阻塞性肺部疾病。

如同此處所使用的，在“長期儲存”期間組成物是穩定的陳述，是指當組成物在 25°C 具有大於 1、2 或 3 個月使用時間的估計架儲期，以及在 5°C 具有大於或等於 1、2 或 3 年儲存時間的估計架儲期時，組成物是適合於投予需要該組成物的個體。在此處的特定具體實例中，利用阿瑞尼士動力學，在這樣的儲存之後，仍保留有估計 >80% 或 >85% 或 >90% 或 >95% 的枝氣管擴張劑。

A. 福莫特羅

福莫特羅（2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)氨基)乙基)甲醯苯胺）係衍生自腎上腺素，並且如上所述，係在呼吸疾病的吸入性治療中使用作為 β_2 -刺激劑，特別是用於治療枝氣管性氣喘。已有報導指出，在患有可逆式阻塞性呼吸疾病的患者中，福莫特羅具有枝氣管擴張的效果。這個效果具有相當快速的開始（約 1-3 分鐘），以及相當長的期間（大於 12 小時）。福莫特羅可抑制涉及發炎作用的白三烯素及其他信息物質之釋放，例如，組胺酸。此外，福莫特羅也可引起高血糖活性。

迄今，已將福莫特羅調配成乾燥粉末，並且經由例如

Turbuhaler®及Aerolizer®的裝置而投予。例如，參見 Seberova 等人（2000），*Respir. Med.* **94**(6)：607-611；Lotvall 等人（1999），*Can. Respir. J.* **6**(5)：412-416；Campbell 等人（1999），*Respir. Med.* **93**(4)：236-244；Nightingale 等人（1999），*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**(6)：1786-1790；Lecaillon 等人（1999），*Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55**(2)：131-138；Bartow 等人（1998），*Drug* **55**(2)：303-322；Ekstrom 等人（1998），*Respir. Med.* **92**(8)：1040-1045；Ringdal 等人（1998），*Respir. Med.* **92**(8)：1017-1021；Totterman 等人（1998），*Eur. Respir. J.* **12**(3)：573-579；Palmqvist 等人（1997），*Eur. Respir. J.* **10**(11)：2484-2489；Nielsen 等人（1997），*Eur. Respir. J.* **10**(9)：2105-2109；Ullman 等人（1996），*Allergy* **51**(10)：745-748；Selroos 等人（1996），*Clin. Immunother.* **6**：273-299；以及 Schreurs 等人（1996），*Eur. Respir. J.* **9**(8)：1678-1683。

福莫特羅也可在世界上的特定地區以錠劑及乾糖漿而獲得（例如，Atock®，由日本山之內製藥公司所販售）。福莫特羅調配物也可在其他地區（例如，歐洲及美國），以推進劑為基底計量的劑量吸入器或乾燥粉末吸入器而獲得（例如，Turbuhaler®、Aerolizer®及 Foradil Aerolizer®）。這些調配物中沒有一個是以水為基底的。用於霧化作用的福莫特羅之無菌、穩定、水溶性基底的吸入溶液尚未可得，也不曾被報導過。

在枝氣管收縮疾病的治療中，足夠量的吸入藥物應到

達它們作用的局部位置才會有效。已知不同的傳遞方法及傳遞裝置，具有不同的沈積特性。結果，在最適的吸入條件下，不同傳遞方法及傳遞裝置所得的劑量，可導致不同的傳遞劑量，以及沈積在活性位置的不同數量。到達活性位置的實際劑量也取決於藥物顆粒納入傳遞劑量中的數量，以及患者的吸入特性而定。目前並沒有建立由乾燥粉末吸入器（DPIs）或計量的劑量吸入器（MDIs）所投予的藥物量，與沈積在活性位置的實際量之間的關連性。同樣也沒有建立 DPI 或 MDI 劑量與霧化作用劑量之間的關連性。

已揭露包含福莫特羅以及其他活性成份的組成物。例如，參見美國專利第 6,004,537、5,972,919 及 5,654,276 號（福莫特羅及布地奈德（budesonide））；5,668,110、5,683,983、5,677,280 及 5,654,276 號（福莫特羅及 IL-5 抑制劑）；6,136,603（福莫特羅及 IL-5 的反義調節劑）；5,602,110（福莫特羅及米利酮（milrinone））；5,525,623（福莫特羅及類胰蛋白酶抑制劑）；5,691,336、5,877,191、5,929,094、5,750,549 及 5,780,467（福莫特羅及心動促進素（tachykinin）受體拮抗劑）；以及國際專利申請案公告號 WO 99/00134（福莫特羅及咯福朋奈得（rofleponide））以及 WO 99/36095（福莫特羅及多巴胺 D₂ 受體激動劑）。

其他包含福莫特羅的組成物已揭露於美國專利第 5,677,809、6,126,919、5,733,526、6,071,971、6,068,833、5,795,564、6,040,344、6,041,777、5,874,481、5,965,622

及 6,161,536 號。

美國專利第 6,150,418 號揭露一種“液體活性物質濃縮物”，其包含游離鹼形式的福莫特羅，或其一種藥理上可接受的鹽或加成產物（加合物）之形式作為活性物質。據報導，這個“液體活性物質濃縮物”是一種濃縮的（也就是，大於 10 毫克/毫升，較佳是 75 至 500 毫克/毫升）溶液或懸浮液，其可穩定數個月的期間，可能多達數年，而不會對藥物品質有任何的惡化。這個專利教示其為可提供濃縮物穩定性的高濃度。“液體活性物質濃縮物”並不適合於直接投予患者。

美國專利第 6,040,344 號揭露一種使用於噴霧器中之福莫特羅酒石酸鹽的水溶性氣溶膠調配物。這個專利陳述該處所揭露的調配物，對於長期的儲存並不具有吸引力。

B. 用於治療、預防或改善一種或多種枝氣管收縮疾病的徵候之組成物

本發明提供包含 β_2 -腎上腺素受體激動劑的醫藥組成物，以經由霧化作用而投予。組成物是無菌過濾的，並且充填於小瓶中，包括單位劑量小瓶，以提供無菌的單位劑量調配物，其可用於噴霧器並可適當地霧化。每個單位劑量小瓶都是無菌的，並可適當地霧化，而不會污染其他小瓶或下一個劑量。

單位劑量小瓶是在成型-充填-封口機器中或藉由熟悉於此技藝者已知的任何其他適合方法而形成。小瓶可由適合用於這些程序的塑膠材料而製造。例如，用於製備單位

劑量小瓶的塑膠材料包括，但並不限於，低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯及聚酯。在一具體實例中，塑膠材料是低密度聚乙烯。

在一具體實例中， β_2 -腎上腺素受體激動劑是福莫特羅，或其醫藥上可接受的衍生物。在其他具體實例中，用於此處所提供的組成物中之福莫特羅是福莫特羅富馬酸鹽。福莫特羅是指 2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺或其立體異構物。名詞福莫特羅在此也指單一對映異構物 2-羥基-5-((1S)-1-羥基-2-(((1S)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺及 2-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(((1R)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺。

在特定具體實例中，組成物包含濃度約 0.1 微克/毫升至多達約 150 微克/毫升，或 0.1 微克/毫升至多達 150 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 0.1 微克/毫升至多達約 100 微克/毫升，或 0.1 微克/毫升至多達 100 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在此處所提供的特定組成物中，福莫特羅富馬酸鹽是以約 0.1 微克/毫升至多達約 50 微克/毫升，或 0.1 微克/毫升至多達 50 微克/毫升的濃度而調配。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 0.1 微克/毫升至多達約 40 微克/毫升，或 0.1 微克/毫升至多達 40 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 0.1 微克/毫升至多達約 20 微克/毫升，或 0.1 微克/毫升至多達 20 微克/毫升的福

莫特羅富馬酸鹽。在此處所提供的其他組成物中，福莫特羅富馬酸鹽是以約 40 微克/毫升或 40 微克/毫升的濃度而調配。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 35 微克/毫升或 35 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 30 微克/毫升或 30 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 25 微克/毫升或 25 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 20 微克/毫升或 20 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 15 微克/毫升或 15 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 12 微克/毫升或 12 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 10 微克/毫升或 10 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 8 微克/毫升或 8 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 5 微克/毫升或 5 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 2.5 微克/毫升或 2.5 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 1 微克/毫升或 1 微克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽。

在特定具體實例中，組成物包含濃度約 0.08 微克/毫升至多達約 128 微克/毫升，或 0.08 微克/毫升至多達 128 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 0.08 微克/毫升至多達約 86 微克/毫升，或 0.08

微克/毫升至多達 86 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在此處所提供的特定組成物中，福莫特羅游離鹼是以約 0.08 微克/毫升至多達約 43 微克/毫升，或 0.08 微克/毫升至多達 43 微克/毫升的濃度而調配。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 0.08 微克/毫升至多達約 34 微克/毫升，或 0.08 微克/毫升至多達 34 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 0.08 微克/毫升至多達約 26 微克/毫升，或 0.08 微克/毫升至多達 26 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在此處所提供的其他組成物中，福莫特羅游離鹼是以約 0.08 微克/毫升至多達約 17 微克/毫升，或 0.08 微克/毫升至多達 17 微克/毫升的濃度而調配。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 34 微克/毫升或 34 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 30 微克/毫升或 30 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 25.6 微克/毫升或 25.6 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 21.4 微克/毫升或 21.4 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在其他具體實例中，組成物包含濃度約 17 微克/毫升或 17 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 13 微克/毫升或 13 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 10 微克/毫升或 10 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 9 微克/毫升或 9 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 7

微克/毫升或 7 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 4 微克/毫升或 4 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 2 微克/毫升或 2 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。在另一具體實例中，組成物包含濃度約 0.8 微克/毫升或 0.8 微克/毫升的福莫特羅游離鹼。

霧化的福莫特羅吸入溶液的體積，係取決於所使用的噴霧器而定。在特定具體實例中，體積是從約 0.1 毫升至多達約 3 毫升或 0.1 毫升至多達 3 毫升。在其他具體實例中，體積是約 2 毫升或 2 毫升。在其他具體實例中，體積是約 1 毫升或 1 毫升。在其他具體實例中，體積是約 0.5 毫升或 0.5 毫升。

包含 β_2 -腎上腺素受體激動劑（包括福莫特羅）的組成物，是以藥學上適合的流體而調配。藥學上適合的流體包括，但並不限於，包含羥基或其他極性基團的化合物。這樣的溶劑包括，但並不限於，水或醇類（例如，乙醇、異丙醇）以及甘醇類（包括丙二醇、乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油）以及聚氧乙烯醇類。

極性溶劑也包括質子性溶劑，包括但並不限於，水、具有一種或多種醫藥上可接受的鹽之水溶性鹽溶液、醇類、甘醇類或其混合物。對於鹽溶液作為溶劑或其成份，特別適合的鹽是在投予之後，不會顯示或僅顯示可忽略的藥學活性之鹽類。

在此處的具體實例中，組成物具有 pH 約 2.0 至約 8.0

或 2.0 至 8.0。在其他具體實例中，組成物具有 pH 約 4.0 至約 6.0 或 4.0 至 6.0。在其他具體實例中，組成物具有 pH 約 4.5 至約 5.5 或 4.5 至 5.5。在特定的上述具體實例中，組成物是以 pH 約 4、4.4 或 4.6 至多達約 5.5、5.7 或 6，或 4、4.4 或 4.6 至多達 5.5、5.7 或 6 而調配。在其他具體實例中，pH 是約 5.0 或 5.0。頃發現福莫特羅水溶液的分解速率常數，是取決於 pH 而定。在 60°C，於 pH 3、4、5 及 7 的速率常數 (k_{obs})，分別是約 0.62、0.11、0.044 及 0.55/天。因此，於 60°C，在 5 mM 的緩衝液濃度及 0.05 的離子強度的水溶液中，於 pH 約 5.0 或 5.0 時，福莫特羅的分解是最緩慢的。

福莫特羅在水溶液中的溶解度，已發現是取決於 pH 而定。因此，在 pH 介於約 5 及約 7 之間時，福莫特羅在周圍溫度的水溶性溶解度是約 2.2 毫克/毫升。在 pH 約 4 時，福莫特羅在周圍溫度的水溶性溶解度是約 3 毫克/毫升，而在 pH 約 3 時，福莫特羅在周圍溫度的水溶性溶解度是約 4.8 毫克/毫升。福莫特羅在周圍溫度時，於純水中（例如，高效能液體色層分析（HPLC）的水）之溶解度是約 2 毫克/毫升。

在其他的上述具體實例中，組成物更包含緩衝液，包括但並不限於，檸檬酸/磷酸鹽、醋酸鹽、巴比妥、硼酸鹽、伯瑞坦-羅賓森（Britton-Robinson）、二甲胂酸鹽、檸檬酸鹽、三甲基吡啶、甲酸鹽、馬來酸鹽、麥克埃爾恩（McIlvaine）、磷酸鹽、普萊多瓦得（Prideaux-Ward）、

琥珀酸鹽、檸檬酸鹽-磷酸鹽-硼酸鹽 (Teorell-Stanhagen)、醋酸佛羅拉 (veronal)、MES (2-(N-嗎啉基)乙烷磺酸)、BIS-TRIS (雙(2-羥乙基)亞胺基三(羥甲基)甲烷)、ADA (N-(2-乙醯胺基)-2-亞胺基二醋酸)、ACES (N-(氨基甲醯甲基)-2-胺基乙烷磺酸)、PIPES (哌嗪-N,N'-雙(2-乙烷磺酸))、MOPSO (3-(N-嗎啉基)-2-羥基丙烷磺酸)、BIS-TRIS PROPANE (1,3-雙(三(羥甲基)甲胺基)丙烷)、BES (N,N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙烷磺酸)、MOPS (3-(N-嗎啉基)丙烷磺酸)、TES (N-三(羥甲基)甲基-2-胺基乙烷磺酸)、HEPES (N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(2-乙烷磺酸))、DIPSO (3-(N,N-雙(2-羥乙基)胺基)-2-羥基丙烷磺酸)、MOBS (4-(N-嗎啉基)丁烷磺酸)、TAPSO (3-(N-三(羥甲基)甲胺基)-2-羥基丙烷磺酸)、TRIZMA® (三(羥甲基)胺基甲烷)、HEPPSO (N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(2-羥基丙烷磺酸))、POPSO (哌嗪-N,N'-(2-羥基丙烷磺酸))、TEA (三乙醇胺)、EPPS (N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(3-羥基丙烷磺酸))、TRICINE (N-三(羥甲基)甲基甘胺酸)、GLY-GLY (甘胺醯甘胺酸)、BICINE (N,N-雙(2-羥乙基)甘胺酸)、HEPBS (N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(4-丁烷磺酸))、TAPS (N-(三(羥甲基)甲基-3-胺基丙烷磺酸))、AMPD (2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇) 及/或熟悉於此技藝者已知的任何其他緩衝液。在一具體實例中，緩衝液是檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液或磷酸鹽緩衝液。在另一具體實例中，緩衝液是檸檬酸鹽緩衝液 (檸檬酸/檸檬酸鈉)。已發現緩衝液濃

度可影響組成物的穩定性。所使用的緩衝液濃度包括從約 0 或 0.01 mM 至約 150 mM，或 0 或 0.01 mM 至 150 mM。在另一具體實例中，緩衝液濃度是約 1 mM 至約 20 mM 或 1 mM 至 20 mM。在一具體實例中，緩衝液濃度是約 5 mM 或 5 mM。在其他具體實例中，緩衝液濃度是約 1 mM 至約 50 mM，或 1 mM 至 50 mM。在一具體實例中，緩衝液濃度是約 20 mM 或 20 mM。福莫特羅的動力學-pH 圖形，係取決於緩衝液的濃度而定。在低的及大約中性的條件下，將緩衝液濃度從 5 mM 增加到 20 mM，可明顯增加分解的速率常數。然而，在 pH 約 4.5 至約 5.5 的範圍，同時將緩衝液濃度從 5 mM 增加到 20 mM，沒有觀察到速率常數之顯著差異。此處所提供用於長期儲存的指定組成物之特定緩衝液及緩衝液濃度，可利用熟悉於此技藝者所熟知的標準穩定性分析而憑經驗地測定（例如，參見實施例）。

此處所提供的組成物之離子強度，也已發現可影響組成物的穩定性。此處所提供的組成物之離子強度，是從約 0 至約 0.4 或 0 至 0.4。在另一具體實例中，所提供的組成物之離子強度，是約 0.05 至約 0.16 或 0.05 至 0.16。具有較低離子強度的組成物，比起具有較高離子強度的調配物，顯示改善的穩定性。分解的速率常數在離子強度 0.05 至 0.1 時基本上是相同的，但在離子強度 0.2 時增加至某種程度。此處所提供用於長期儲存的指定組成物之特定離子強度，可利用熟悉於此技藝者所熟知的標準穩定性分析而憑經驗地測定（例如，參見實施例）。

在藥學上適合的流體是鹽溶液的具體實例中，可加入張力調整劑以提供所要的離子強度。此處所使用的張力調整劑，係包括在投予後不會顯示或僅顯示可忽略的藥學活性之張力調整劑。無機及有機的張力調整劑都可用於此處所提供的組成物中。張力調整劑包括，但並不限於，碳酸銨、氯化銨、乳酸銨、硝酸銨、磷酸銨、硫酸銨、抗壞血酸、酒石酸鈹鈉、硼酸、氯化鈣、乙二胺四醋酸鈣二鈉、葡糖酸鈣、乳酸鈣、檸檬酸、葡萄糖、二乙醇胺、二甲基亞砷、乙二胺四醋酸二鈉、乙二胺四醋酸三鈉單水合物、螢光素鈉、果糖、半乳糖、甘油、乳酸、乳糖、氯化鎂、硫酸鎂、甘露糖醇、聚乙二醇、醋酸鉀、氯酸鉀、氯化鉀、碘化鉀、硝酸鉀、磷酸鉀、硫酸鉀、丙二醇、硝酸銀、醋酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、硼酸鈉、溴化鈉、二甲肼酸鈉、碳酸鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、碘化鈉、乳酸鈉、重亞硫酸鈉、硝酸鈉、亞硝酸鈉、磷酸鈉、丙酸鈉、琥珀酸鈉、硫酸鈉、亞硫酸鈉、酒石酸鈉、硫代硫酸鈉、山梨糖醇、蔗糖、酒石酸、三乙醇胺、尿素、氨基甲酸乙酯、尿嘧啶核苷及硫酸鋅。在特定具體實例中，張力調整劑是氯化鈉。在這些具體實例中，藥學上適合的流體是水溶性鹽溶液。

此處所提供的組成物之儲存溫度，也已發現可影響組成物的穩定性。在較低溫度儲存的組成物，比起在較高溫度儲存的調配物，顯示改善的穩定性。在 pH 5、緩衝液濃度 5 mM 及離子強度 0.05 時，根據阿瑞尼士動力學（也就

是，當 $\ln k_{obs}$ 對 $1/T$ 作圖時，其中 T 是凱氏溫度），溫度對於分解的速率常數之影響是線性的。

在此處所提供的組成物中之福莫特羅的估計架儲期，是明顯大於對已知的福莫特羅組成物所報導之架儲期。在此處所提供的組成物中之福莫特羅的估計架儲期，在 5°C 是約 6.2 年，以及在 25°C 是約 7.5 個月。經測定，在此處所提供的組成物中之估計的福莫特羅濃度，是在 5°C 的儲存時間及 25°C 的使用時間之函數。據估計，在 25°C 使用時間 3 個月及 5°C 儲存時間 3 年之後，以及在 25°C 使用時間 0.5 個月及 5°C 儲存時間 1 年之後，大於 90% 一開始的福莫特羅仍存在於組成物中。

在一具體實例中，製備此處所提供的組成物，其包含名目濃度 0.1 毫克/毫升的福莫特羅富馬酸鹽，於指定的 pH 及檸檬酸/磷酸鹽緩衝液濃度。將溶液儲存於 60°C 。在這些組成物中，福莫特羅於 pH 從約 4 至約 5 是相對更穩定的，以及在較低的緩衝液濃度也是更穩定的。

此處所提供的組成物也可包括賦形劑及添加物。此處所提供用於長期儲存的組成物之特定賦形劑或添加物，可利用熟悉於此技藝者所熟知的方法而憑經驗地測定（例如，參見實施例）。賦形劑及添加物可以是本身非活性物質之任何藥學上適合的以及治療上有效的物質。賦形劑及添加物一般不具有藥學活性，或至少不具有不想要的藥學活性。賦形劑及添加物包括，但並不限於，可延長最終醫藥調配物的使用期間之界面活性劑、穩定劑、錯合劑、抗

氧化劑或防腐劑、香味劑、維生素或其他在此技藝中已知的添加物。錯合劑包括，但並不限於，乙二胺四乙酸（EDTA）或其鹽（例如，二鈉鹽）、檸檬酸、次氮基三乙酸及其鹽。在一具體實例中，錯合劑是乙二胺四乙酸。防腐劑包括，但並不限於，可保護溶液避免被病原性顆粒污染者，其包括氯化苯二甲煙銨或苯甲酸或苯甲酸鹽，例如，苯甲酸鈉。抗氧化劑包括，但並不限於，維生素、維生素原、抗壞血酸、維生素 E 或其鹽或酯。

此處所提供的組成物也可包括共溶劑，其可增加添加物或活性成份的溶解度。此處所提供用於長期儲存的組成物之特定共溶劑，可利用熟悉於此技藝者所熟知的方法而憑經驗地測定。此處所使用的共溶劑包括，但並不限於，經基化的溶劑或其他極性溶劑，例如，醇類，例如，異丙醇；甘醇類，例如，丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇醚、甘油；以及聚氧乙烯醇類。

C. 用於組成物中的化合物之製備

用於此處所提供的組成物中的化合物之製備，說明如下。任何這樣的化合物或相似的化合物，都可藉由藉由選擇適當的原料，根據以下一般討論的方法而合成，或僅藉由該等方法之小部份修飾而合成。

福莫特羅可根據美國專利第 3,994,974 號所揭露的方法而製備。簡言之，將 4-苄氧基-3-硝基- α -溴苯乙酮與 N-苄基-N-(1-甲基-2-對-甲氧基苯乙基)胺反應，以形成 α -胺基苯乙酮。將這個化合物進行以下一系列的反應：(i) 將

酮以氫硼化鈉還原；(ii) 將硝基以氫氯酸水溶液及鐵粉還原；(iii) 以醋酸酐及甲酸進行胺甲醯化作用；以及(iv) 以在碳上的 10% 鈀催化還原，得到福莫特羅游離鹼。從乙醇中結晶 1/2 富馬酸鹽，得到 (福莫特羅) · 1/2 富馬酸鹽。

福莫特羅的個別對映異構物 2-羥基-5-((1S)-1-羥基-2-(((1S)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺及 2-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(((1R)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺，可藉由美國專利第 6,040,344 號所揭露的方法而製備。簡言之，將光學上純的 4-苄氧基-3-甲醯胺苯乙烯氧化物與光學上純的 4-甲氧基- α -甲基-N-(苯甲基)苯乙胺反應，然後再進行去苄基化作用，得到所要的福莫特羅對映異構物。去苄基化作用可藉由在貴金屬觸媒（例如，在碳上的鈀）之存在下，以氫氣還原而達成。

所需要之光學上純的 4-苄氧基-3-甲醯胺苯乙烯氧化物，可藉由(i) 在光學上純的胺基茛醇之存在下，以硼烷還原；(ii) 在氧化鉑觸媒上進行氫化作用；(iii) 以甲酸及醋酸酐進行甲醯化作用；以及(iv) 在碳酸鉀的存在下形成環氧化物，而從 4-苄氧基-3-硝基- α -溴苯乙酮製備。

所需要之光學上純的 4-甲氧基- α -甲基-N-(苯甲基)苯乙胺，可藉由(i) 在氫氣及鉑觸媒的存在下，以苄基胺進行還原性胺化作用；以及(ii) 將所需要之光學上純的胺從所得的外消旋混合物中結晶成它的扁桃酸鹽形式，而從 4-甲氧基苯丙酮製備。

D. 醫藥組成物之調配物

此處所提供的組成物是藉由熟悉於此技藝者所熟知的方法而製備。例如，福莫特羅富馬酸鹽溶液可藉由實施例 1 的方法而製備。簡言之，製備具有此處有興趣的 pH 及離子強度之緩衝溶液。在一具體實例中，緩衝液是檸檬酸及檸檬酸鈉的混合物，同時加入氯化鈉以達到所要的離子強度。將福莫特羅富馬酸鹽二水合物加到緩衝溶液同時攪動，以產生所要的福莫特羅濃度之溶液。例示性的福莫特羅濃度是 0.0021 公斤的福莫特羅富馬酸鹽二水合物/100 公斤的水。

E. 組成物的活性之評估

用於測試此處所提供的組成物之標準生理學、藥學及生化學方法是可利用的，以鑑定具有枝氣管擴張活性的組成物。

可用於評估枝氣管擴張活性的活體外及活體內分析，是在此技藝中之人士所熟知的。例如，也請參見美國專利第 3,994,974 及 6,068,833 號；德國專利第 2,305,092 號；Kaumann 等人 (1985)，*Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.* 331: 27-39；Lemoine 等人 (1985)，*Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.* 331: 40-51；Tomiooka 等人 (1981)，*Arch. Int. Pharmacodyn.* 250: 279-292；Dellamary 等人 (2000)，*Pharm. Res.* 17(2): 168-174；Rico-Mendez 等人 (1999)，*Rev. Alerg. Mex.* 46(5): 130-135；Seberova 等人 (2000)，*Respir. Med.* 94(6): 607-611；Lotvall 等人 (1999)，*Can. Respir. J.* 6(5):

412-416 ; Campbell 等人 (1999) , *Respir. Med.* **93**(4) : 236-244 ; Nightingale 等人 (1999) , *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**(6) : 1786-1790 ; Lecaillon 等人 (1999) , *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **55**(2) : 131-138 ; Bartow 等人 (1998) , *Drug* **55**(2) : 303-322 ; Ekstrom 等人 (1998) , *Respir. Med.* **92**(8) : 1040-1045 ; Ringdal 等人 (1998) , *Respir. Med.* **92**(8) : 1017-1021 ; Totterman 等人 (1998) , *Eur. Respir. J.* **12**(3) : 573-579 ; Palmqvist 等人 (1997) , *Eur. Respir. J.* **10**(11) : 2484-2489 ; Nielsen 等人 (1997) , *Eur. Respir. J.* **10**(9) : 2105-2109 ; Ullman 等人 (1996) , *Allergy* **51**(10) : 745-748 ; Selroos 等人 (1996) , *Clin. Immunother.* **6** : 273-299 ; 以及 Schreurs 等人 (1996) , *Eur. Respir. J.* **9**(8) : 1678-1683。

F. 治療枝氣管收縮疾病之法

此處所提供的組成物可用於治療、預防或改善個體的一種或多種枝氣管收縮疾病之徵候。在一具體實例中，該方法包括將有效量之包含枝氣管擴張劑的組成物投予個體，該枝氣管擴張劑包括，但並不限於福莫特羅，藉此可治療或預防疾病或症狀。在特定具體實例中，所治療的個體是哺乳動物。在特定具體實例中，所治療的哺乳動物是人類。

在另一具體實例中，此處所提供的方法包括口服投予此處所提供的組成物。在此處的特定具體實例中，將組成物經由霧化作用而直接投予需要該治療的個體，而無須在投予之前將組成物稀釋或其他修飾。

在另一具體實例中，治療、預防或改善一種或多種枝氣管收縮疾病的徵候之方法，更包括在此處所提供的組成物同時、之前或之後，投予一種或多種以下的(a)、(b)、(c)或(d)：(a) β_2 -腎上腺素受體激動劑；(b)多巴胺 (D_2) 受體激動劑；(c) 預防性治療劑，例如，類固醇；或(d) 抗膽鹼藥劑。

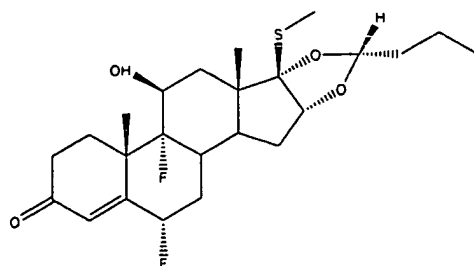
與此處所提供組成物併用的 β_2 -腎上腺素受體激動劑包括，但並不限於，艾伯叔醇 (α^1 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-4-羥基-1,3-苯二甲醇)；班布特羅(二甲基氨基甲酸 5-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,3-伸苯基酯)；比托特羅(4-甲基苯甲酸 4-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,2-伸苯基酯)；布羅撒特羅(3-溴- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-5-異噁唑甲醇)；異丙基腎上腺素(4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,2-苯二醇)；喘每特諾(1,2,3,4-四氫-1-((3,4,5-三甲氧基苯基)甲基)-6,7-異喹啉二醇)；克倫特羅(4-胺基-3,5-二氯- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；芬特羅(5-(1-羥基-2-((2-(4-羥苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,3-苯二醇)；福莫特羅(2-羥基-5-((1RS)-1-羥基-2-(((1RS)-2-(對-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)甲醯苯胺)；(R,R)-福莫特羅；得士福莫特羅((R,R)或(S,S)-3-胺基-4-羥基- α -(((2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；海索那林(4,4'-(1,6-己二基)-雙(亞胺基(1-羥基-2,1-乙二基))-雙-1,2-苯二醇)；異伊紗(4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)丁基)-1,2-苯二

醇)；異丙腎上腺素(4-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,2-苯二醇)；間羥喘息定(5-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)乙基)-1,3-苯二醇)；皮根特羅(4-胺基-3,5-二氯- α -(((6-(2-(2-吡啶基)乙氧基)己基)胺基)甲基)苯甲醇)；吡布特羅(α^6 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-3-羥基-2,6-吡啶甲醇)；丙卡特羅(((R*,S*)-($\pm$)-8-羥基-5-(1-羥基-2-((1-甲基乙基)胺基)丁基)-2-(1H)-喹啉酮))；瑞丙特羅(7-(3-((2-(3,4-二羥苯基)-2-羥乙基)胺基)丙基)-3,7-二氫-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)；立米特羅(4-(羥基-2-哌啶基甲基)-1,2-苯二醇)；沙丁胺醇($\pm$)- α^1 -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)-4-羥基-1,3-苯二甲醇)；(R)-沙丁胺醇；沙美特羅($\pm$)-4-羥基- α^1 -(((6-(4-苯基丁氧基)己基)胺基)甲基)-1,3-苯二甲醇)；(R)-沙美特羅；特布他林(5-(2-((1,1-二甲基乙基)胺基)-1-羥乙基)-1,3-苯二醇)；妥洛特羅(2-氯- α -(((1,1-二甲基乙基)胺基)甲基)苯甲醇)；以及TA-2005(8-羥基-5-((1R)-1-羥基-2-(N-((1R)-2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基乙基)胺基)乙基)喹諾酮鹽酸鹽)。

多巴胺(D₂)受體激動劑包括，但並不限於，阿朴嗎啡(Apomorphine)((r)-5,6,6a,7-四氫-6-甲基-4H-二苯並[de,g]喹啉-10,11-二醇)；溴隱亭(Bromocriptine)((5' α)-2-溴-12'-羥基-2'-(1-甲基乙基)-5'-(2-甲基丙基)麥角它曼-3',6',18-三酮)；卡麥角林(Cabergoline)((8 β)-N-(3-(二甲胺基)丙基)-N-((乙胺基)羰基)-6-(2-丙烯基)麥角林-8-羧醯胺)；麥角乙脲(Lisuride)(N'-((8 α)-9,10-二脫氫-6-

甲基麥角林-8-基)-N,N-二乙基脲)；培高利特 (Pergolide) ((8 β)-8-((甲硫基)甲基)-6-丙基麥角林)；左旋多巴 (Levodopa) (3-羥基-L-酪胺酸)；普拉克索 (Pramipexole) ((s)-4,5,6,7-四氫-N⁶-丙基-2,6-苯並噻唑二胺)；喹吡羅 (Quinpirole) 鹽酸鹽 (反式-(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-八氫-5-丙基-1H-吡唑[3,4-g]喹啉鹽酸鹽)；羅匹尼洛 (Ropinirole) (4-(2-(二丙胺基)乙基)-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮)；以及他利克索 (Talipexole) (5,6,7,8-四氫-6-(2-丙烯基)-4H-噻唑[4,5-d]吡啶-2-胺)。其他用於此處的多巴胺 (D₂) 受體激動劑是揭露於國際專利申請案公告號 WO 99/36095。

用於此處組合治療的預防性治療劑包括類固醇抗發炎藥劑，包括但並不限於，倍氯米松二丙酸酯 (BDP)、倍氯米松單丙酸酯 (BMP)、氟尼縮松 (flunisolide)、曲安縮松 (triamcinolone acetonide)、地賽米松、替潑尼旦 (tipredane)、西松尼 (ciclesonid)、咯福朋奈得、莫米松 (mometasone)、莫米松糠酸酯 (Asmanex[®] Twisthaler[™]，先靈葆雅公司，Kenilworth，紐澤西)、RPR 106541、具有下式：



氟替卡松 (fluticasone) 或氟替卡松丙酸酯以及布地奈德，或藉由色甘酸鈉或奈多羅米納。

用於此處的抗膽鹼藥劑包括，但並不限於，異丙托溴銨 (ipratropium bromide)、氧托溴銨 (oxitropium bromide)、甲基阿托品硝酸鹽、阿托品硫酸鹽、異丙基阿托品、顛茄萃取物、莨菪胺、甲溴莨菪胺、甲溴後馬托品、莨菪鹼、異丙鹽胺、奧芬得林 (orphenadrine)、氯化苯二甲煙銨、噻托溴銨 (tiotropium bromide) 及格隆溴銨 (glycopyrronium bromide)。在特定具體實例中，組成物包含抗膽鹼藥劑，例如，異丙托溴銨，濃度約 100 微克/毫升至約 500 微克/毫升，或 100 微克/毫升至 500 微克/毫升。在其他具體實例中，異丙托溴銨的濃度是約 150 微克/毫升至約 300 微克/毫升，或 150 微克/毫升至 300 微克/毫升。在其他具體實例中，用於本發明方法中的組成物，包含濃度約 200 微克/毫升至約 300 微克/毫升，或 200 微克/毫升至 300 微克/毫升的異丙托溴銨。在其他具體實例中，用於本發明方法中的組成物，包含濃度約 250 微克/毫升或 250 微克/毫升的異丙托溴銨。

用於此處組合治療的其他活性成份包括，但並不限於，IL-5 抑制劑，例如，美國專利第 5,668,110、5,683,983、5,677,280 及 5,654,276 號所揭露者；IL-5 的反義調節劑，例如，美國專利第 6,136,603 號所揭露者；米利酮 (1,6-二氫-2-甲基-6-氧-[3,4'-二吡啶]-5-腈)；米利酮乳酸鹽；類胰蛋白酶抑制劑，例如，美國專利第 5,525,623 號所揭露

者；心動促速素受體拮抗劑，例如，美國專利第 5,691,336、5,877,191、5,929,094、5,750,549 及 5,780,467 號所揭露者；白三烯素受體拮抗劑，例如，孟魯司特鈉（Singular[®]，R-(E)-1-[[[1-[3-[2-(7-氯-2-喹啉基)乙烯基]苯基]-3-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]丙基]硫代]甲基]環丙烷醋酸，單鈉鹽）；5-脂氧化酶抑制劑，例如，齊留通（zileuton，Zyflo[®]，亞培實驗室，亞培公園，伊利諾州）；以及抗 IgE 抗體，例如，Xolair[®]（重組人類化的抗 IgE 單株抗體（CGP 51901；IGE 025A；rhuMAb-E25），Genetech 公司，南舊金山，加州）。

要治療、預防的枝氣管收縮疾病，或其要改善的一種或多種徵候，是與氣喘有關，包括但並不限於，枝氣管性氣喘、過敏性氣喘及內因性氣喘（例如，晚期氣喘及呼吸道過度反應）；以及特別在使用抗膽鹼藥劑的具體實例中，與其他慢性阻塞性肺部疾病（COPDs）有關，包括但並不限於，慢性枝氣管炎、肺氣腫及相關的肺原性心臟病（肺部及呼吸系統疾病的繼發性心臟疾病），具有肺部高血壓、右心室肥大及右心臟衰竭。慢性阻塞性肺部疾病通常是與抽煙、感染、環境污染及職業性塵土暴露有關。

G. 噴霧器

此處所提供的組成物是希望經由霧化作用而投予需要該治療的個體。可霧化不包含推進劑的液體調配物之噴霧器，是適合與此處所提供的組成物一起使用。噴霧器可以是單位劑量或多劑量。噴霧器可得自，例如，Pari 公司（史

坦堡，德國）、DeVilbiss 健康照護（黑斯頓，米賽克斯，英國）、Healthdyne、Vital Signs、Baxter、聯盟健康照護、Invacare、Hudson 醫療、氣溶膠醫療公司（科徹斯特，艾塞克斯，英國）、AFP 醫療（拉戈比，瓦立克雪，英國）、Bard 公司（桑得蘭，英國）、Carri-Med 公司（杜金，英國）、Plaem Nuiva（布萊西亞，義大利）、Henleys 醫療供應（倫敦，英國）、Intersurgical（柏克雪，英國）、生命照護醫院供應（萊依，英國）、Medic-Aid 公司（西薩西克斯郡，英國）、Medix 公司（艾塞克斯，英國）、Sinclair 醫療公司（薩里郡，英國）以及許多其他公司。

用於此處的噴霧器包括，但並不限於，噴射式噴霧器（視需要與壓縮機一起販售）、超音波噴霧器以及其他。用於此處之例示性的噴射式噴霧器包括 Pari LC plus/ProNeb、Pari LC plus/ProNeb Turbo、Pari LC plus/Dura Neb 1000 & 2000、Pari LC plus/Walkhaler、Pari LC plus/Pari Master、Pari LC star、Omron CompAir XL 可攜式噴霧器系統（NE-C18 及 JetAir 拋棄式噴霧器）、Omron CompAir Elite 壓縮機噴霧器系統（NE-C21 及 Elite Air 可重複使用式噴霧器）、具有 Proneb 超壓縮機的 Pari LC plus 或 Pari LC Star Neb、Pulmo-aide、Pulmo-aide LT、Pulmo-aide 旅行家、Invacare Passport、Inspiration Healthdyne 626、Pulmo-Neb 旅行家、DeVilbiss 646、Whisper Jet、Acorn II、Misty-Neb、Allied 氣溶膠、Schuco 家庭照護、Lexan Plastic Pocet Neb、SideStream 手持式噴霧器、Mobil Mist、Up-Draft、Up-Draft

II、T Up-Draft、ISO-NEB、AVA-NEB、Micro Mist 及 PulmoMate。用於此處之例示性的超音波噴霧器包括 MicroAir、UltraAir、西門子超噴霧器 145、CompAir、Pulmosonic、Scout、5003 超音波噴霧器、5110 超音波噴霧器、5004 桌上型超音波噴霧器、Mystique 超音波、Luminscope's 超音波噴霧器、Medisana 超音波噴霧器、Microstat 超音波噴霧器及 MABISMist 手持式超音波噴霧器。其他可用於此處的噴霧器包括 5000 電磁式噴霧器、5001 電磁式噴霧器、5002 旋轉式活塞噴霧器、Mumineb I 活塞噴霧器 5500、Aeroneb™可攜式噴霧器系統、Aerodose™吸入器、AeroEclipse 呼吸啟動噴霧器、Halolite™系統(Profile 醫療公司)、AKITA®系統(InaMed, 德國)、Mystic 系統(BattellePharma)、RESPIMAT®(Boehringer Ingelheim)、AERX®(Aradigm)及 e-Flow™(Pari)。

根據所使用的噴霧器，在一具體實例中，霧化的福莫特羅吸入溶液的體積是約 0.1 毫升至約 3 毫升，或 0.1 毫升至 3 毫升。在另一具體實例中，體積是約 2 毫升或 2 毫升。在另一具體實例中，體積是約 1 毫升或 1 毫升。在另一具體實例中，體積是約 0.5 毫升或 0.5 毫升。

H. 產品

可將此處所提供的組成物包裝成產品，其包含包裝材料；此處所提供的組成物，其可有效於治療、預防或改善一種或多種與不想要及/或無法控制的枝氣管收縮有關疾病或症狀的徵候；以及標籤，其可指示組成物是用於治療、

預防或改善一種或多種與不想要及/或無法控制的枝氣管收縮有關疾病或症狀的徵候。

此處所提供的產品包含包裝材料。用於包裝醫藥產品的包裝材料是在此技藝中之人士所熟知的。例如，參見美國專利第 5,323,907、5,052,558 及 5,033,252 號。醫藥包裝材料的例子包括，但並不限於，泡形罩、瓶子、管子、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子，以及適合於所選擇的調配物及希望的投予及治療模式之任何包裝材料。

在此處的具體實例中，組成物是與噴霧器一起包裝，以將組成物直接投予需要的個體。

納入以下的實施例僅是用於說明之目的，並非希望限制本發明之範疇。

實施例 1：福莫特羅吸入溶液調配物之製備

將適當量的原料秤重，以用於 100 公斤的批次，如下所示：

	20 微克/毫升*	10 微克/毫升*
福莫特羅富馬酸鹽二水合物	0.0021 公斤	0.00105 公斤
檸檬酸單水合物（美國藥典）	0.135 公斤	0.135 公斤
檸檬酸鈉二水合物（美國藥典）	0.400 公斤	0.400 公斤
氯化鈉（美國藥典）	0.785 公斤	0.785 公斤
純水（美國藥典）	適量至 100 公斤	適量至 100 公斤

* 福莫特羅富馬酸鹽（無水）的濃度。

儲存條件	如標籤主張的百分比之分析		
	福莫特羅吸入溶液	福莫特羅富馬酸鹽/異丙托溴銨吸入溶液	
	福莫特羅	福莫特羅	異丙托溴銨
一開始	100	100.5	101.2
5°C/3 個月	96.7	100	101.6
25°C/3 個月	94.5	100	101.2

對於熟悉於此技藝者，由於修飾是顯而易見的，因此，希望本發明僅受附屬的申請專利範圍之範疇而限制。

五、中文發明摘要：

本發明提供枝氣管擴張組成物及方法。組成物是希望以霧化的氣溶膠而投予。在特定具體實例中，組成物包含福莫特羅（formoterol）或其衍生物。本發明也提供利用此處所提供的組成物以治療、預防或改善一種或多種枝氣管收縮疾病的徵候之方法。

六、英文發明摘要：

Bronchodilating compositions and methods are provided. The compositions are intended for administration as a nebulized aerosol. In certain embodiments, the compositions contain formoterol, or a derivative thereof. Methods for treatment, prevention, or amelioration of one or more symptoms of bronchoconstrictive disorders using the compositions provided herein are also provided.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

發明專利說明書

100 年 10 月 26 日修正替換頁
100 年 10 月 26 日修正補充

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93/120210

※申請日期：93.7.6

※IPC 分類：A61K 31/65

一、發明名稱：(中文/英文)

枝氣管擴張 β -激動劑組成物

BRONCHODILATING β -AGONIST COMPOSITIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

黛公司 / Dey, L.P.

代表人：(中文/英文)(簽章)

史帝芬 費琳 / FLYNN, STEVEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州 94558 納帕市納帕溪谷公路 2751 號

2751 Napa Valley Corporate Drive, Napa, California 94558, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 帕薩 S 巴納傑 / BANERJEE, PARTHA S.

2. 英提亞茲 A 喬戴 / CHAUDRY, IMTIAZ A.

3. 史帝芬 坊 / PHAM, STEPHEN

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 美國 / U.S.A.

3. 美國 / U.S.A.

提供的方法中之組成物，係包含福莫特羅富馬酸鹽或福莫特羅富馬酸鹽二水合物。在另一具體實例中，用於此處所提供的方法中之組成物，係包含福莫特羅酒石酸鹽。

此處也提供組合，其包含此處所提供的組成物以及噴霧器。組合可包裝成套組，視需要可包含其他的成份，包括使用噴霧器的用法說明。任何的噴霧器都預期可用於此處所提供的套組及方法。特別地，此處所使用的噴霧器可霧化液體調配物（包括此處所提供的組成物），不包含推進劑。噴霧器可藉由在此技藝中所熟知的任何方法而產生霧化的霧狀物，其包括但並不限於，壓縮氣體、超音波或震動。噴霧器更可具有內部的隔板。內部的隔板與噴霧器的外罩，可藉由碰撞而從霧狀物中選擇性地移除大的液滴，並且使液滴回到貯存器中。藉此所產生的細微氣溶膠液滴，是藉由吸入空氣/氧氣而進入到肺部。

本發明提供治療、預防或改善一種或多種枝氣管收縮疾病的徵候之方法，這些疾病包括但並不限於氣喘，包括但並不限於枝氣管性氣喘、過敏性氣喘及內因性氣喘（例如，晚期氣喘及呼吸道過度反應）；慢性枝氣管炎；以及其他慢性阻塞性肺部疾病。這些方法涉及將此處所提供之有效量的醫藥組成物，投予需要這樣治療的個體。

本發明也提供產品，其包含包裝材料；此處所提供的組成物，其可有效於治療、預防或改善一種或多種與不想要及/或無法控制的枝氣管收縮有關疾病或症狀的徵候；以及標籤，其可指示組成物是用於治療、預防或改善一種或

100年10月26日	修正替換頁
100年10月26日	修正
	補充

而製備。

如同此處所使用的，氣溶膠是分散在空氣中的液體或微粒物質。氣溶膠包括液體（其包括水溶液及其他溶液）以及固體（其包括粉末）在空氣中的分散物。

如同此處所使用的，霧化的溶液是指在空氣中分散以形成氣溶膠的溶液。因此，霧化的溶液是氣溶膠的一種特別形式。

如同此處所使用的，噴霧器是一種可產生非常細微液滴以用於吸入至肺部的器具。在這個器具內，霧化液體或溶液是藉由在此技藝中所熟知的方法，而原子化成具有廣泛大小分布的液滴之霧狀物，該方法包括但並不限於，壓縮氣體、超音波或震動孔。噴霧器更可包含，例如，沿著器具外罩的隔板，其可藉由碰撞而從霧狀物中選擇性地移除大的液滴。因此，吸入至肺部的霧狀物包含細微的氣溶膠液滴。

如同此處所使用的，藥學上適合的流體是一種適合於醫藥用途的溶劑，其並非液化的推進氣體。藥學上適合的流體的例子包括極性流體，其包括質子性流體，例如水。

如同此處所使用的，套組是指適合於包裝使用的一種或多種品目，包括但並不限於，化合物、組成物、組合、器具及裝置。此處所提供的套組視需要可包含用途之用法說明。

如同此處所使用的，組合是指在兩種品目間或多種品目間的任何結合。

在一裝配底部排水管的乾淨不鏽鋼（SS）槽中，加入 75% 所需量的純水。取樣以用於 pH、導電度及微生物測試。將檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物及氯化鈉加到槽中，並且混合 15 分鐘至溶解。在這個時間點取樣以檢測 pH。在這個時間點加入福莫特羅富馬酸鹽二水合物，並且混合約 75 分鐘，以溶解所有的活性原料。使用純水以調整至最終體積。將調配物再混合 30 分鐘，並且根據釋出用於充填之調配物，而採取用於 pH 及分析之樣本。將母液在成型-充填-封口機器中（FFS）充填至低密度聚乙烯（LDPE）小瓶（2 毫升充填）。將釋出的藥物產品溶液，從調配物槽經由清潔的傳遞管線而轉移至成型-充填-封口機器。將個別的小瓶以適合的箔疊層板而外包裝。

實施例 2：福莫特羅溶液的穩定性測試方法

將實施例 1 所製備的溶液之穩定性樣本，以及福莫特羅富馬酸鹽（20 微克/毫升）及異丙托溴銨（250 微克/毫升）之溶液，置於低密度聚乙烯小瓶中，並且儲存在加溫的穩定性烘箱。在所選擇的時間點，將樣本的分裝物從小瓶中移出。樣本的福莫特羅濃度是利用高效能液體色層分析法而分析。

此處所提供的是包含福莫特羅以及福莫特羅併用異丙托溴銨的例示性調配物之穩定性數據。

福莫特羅（20 微克/毫升）以及福莫特羅富馬酸鹽/異丙托溴銨組合（20 微克/毫升及 250 微克/毫升）的穩定性數據：

十、申請專利範圍：

100 年 10 月 26 日修正
補充1. 一種枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其包括：

(a) 約 0.1 毫升至約 3.0 毫升之無菌單位劑量之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅(formoterol)或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 34 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 20 mM 之選自檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液所組成之族群中之緩衝液，該組成物具有約 4.5 及約 5.5 間之 pH 值且具有在 25°C 儲存 3 個月後及在 5°C 儲存 3 年後大於 90 % 之估計架儲期；

(b) 包裝在醫藥包裝材料中。

2. 一種枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其包括：

(a) 約 0.1 毫升至約 3.0 毫升之無菌單位劑量之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 34 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 5 mM 至約 20 mM 之選自檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液所組成之族群中之緩衝液，該組成物具有約 4.5 及約 5.5 間之 pH 值且具有在 25°C 儲存 3 個月後大於約 90 % 之估計架儲期及在 5°C 儲存 3 個月後大於約 95 % 之估計架儲期；

(b) 包裝在醫藥包裝材料中。

3. 一種枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其包括：

(a) 約 2 毫升之無菌單位劑量之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 26 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 20 mM 之檸檬酸鹽緩衝液，該組成物具有約 5 之 pH 值且具有在 25°C 儲存 3 個月後大於約 90% 之估計架儲期及在 5°C 儲存 3 個月後大於約 95% 之估計架儲期；

(b) 包裝在以疊層板(laminate)包裝(over wrapped)之小瓶中。

4. 一種枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其包括：

(a) 約 2 毫升之無菌單位劑量之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 26 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 50 mM 之檸檬酸鹽緩衝液，該組成物具有約 5 之 pH 值；

(b) 包裝在以疊層板包裝之小瓶中。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其進一步包括張力調節劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其中該張力調節劑為氯化鈉。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其中該醫藥包裝材料係選自泡形罩(blister pack)、瓶子、管子、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器及注射器所組成之族群中。

8. 如申請專利範圍第 1 項之枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其中該福莫特羅為(R)形式或其鹽。

9. 如申請專利範圍第 8 項之枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其中該(R)福莫特羅為鹽類且該鹽類為酒石酸鹽。

10. 如申請專利範圍第 1 項之枝氣管擴張 β -激動劑組成物，其中該福莫特羅為酒石酸鹽。

11. 一種用於口服投予之套組，其包括：

(a) 噴霧器；及

(b) 在無推進劑之無菌單位劑量包裝中之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 34 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 50 mM 之選自檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液所組成之族群中之緩衝液，該組成物具有約 4.5 及約 5.5 間之 pH 值；其中

在直接投予至有此需要之個體之前，將約 1 至約 3 毫升之醫藥組成物不做稀釋或其他修飾添加至噴霧器中。

12. 一種用於口服投予之套組，其包括：

(a) 噴霧器；及

(b) 在無推進劑之無菌單位劑量包裝中之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 34 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 50 mM 之選自檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩

衝液、檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液所組成之族群中之緩衝液，該組成物具有約 4.5 及約 5.5 間之 pH 值且具有在 25°C 儲存 3 個月後及在 5°C 儲存 3 年後大於 90% 之估計架儲期；其中

在直接投予至有此需要之個體之前，將約 1 至約 3 毫升之醫藥組成物不做稀釋或其他修飾添加至噴霧器中。

13. 一種用於口服投予之套組，其包括：

(a) 噴霧器：及

(b) 在無推進劑之無菌單位劑量包裝中之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 μ g/mL 至約 26 μ g/mL，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 20 mM 之檸檬酸鹽緩衝液，該組成物具有約 5 之 pH 值且具有在 25°C 儲存 3 個月後大於約 90% 之估計架儲期及在 5°C 儲存 3 個月後大於約 95% 之估計架儲期；其中

在直接投予至有此需要之個體之前，將約 1 至約 2 毫升之醫藥組成物不做稀釋或其他修飾添加至噴霧器中。

14. 如申請專利範圍第 11 至 13 項中任一項之套組，其進一步包括張力調節劑。

15. 如申請專利範圍第 14 項之套組，其中該張力調整劑為氯化鈉。

16. 如申請專利範圍第 11 至 13 項中任一項之套組，其中該包裝係選自泡形罩、瓶子、管子、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器及注射器所組成之族群中。

17. 如申請專利範圍第 11 至 13 項中任一項之套組，其中該包裝為一小瓶。

18. 如申請專利範圍第 17 項之套組，其中該小瓶係以疊層板包裝。

19. 一種用於口服投予之醫藥組合，其包括：

(a) 噴霧器；及

(b) 在無推進劑之無菌單位劑量包裝中之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 34 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 50 mM 之選自檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液所組成之族群中之緩衝液，該組成物具有約 4.5 及約 5.5 間之 pH 值；其中

在直接投予至有此需要之個體之前，將約 1 至約 3 毫升之醫藥組成物不做稀釋或其他修飾添加至噴霧器中。

20. 一種用於口服投予之醫藥組合，其包括：

(a) 噴霧器；及

(b) 在無推進劑之無菌單位劑量包裝中之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 $\mu\text{g/mL}$ 至約 34 $\mu\text{g/mL}$ ，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 50 mM 之選自檸檬酸/磷酸鹽緩衝液、醋酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液及磷酸鹽緩衝液所組成之族群中之緩衝液，該組成物具有約 4.5 及約 5.5 間之 pH 值且具有在

25°C 儲存 3 個月後及在 5°C 儲存 3 年後大於 90% 之估計架儲期；其中

在直接投予至有此需要之個體之前，將約 1 至約 3 毫升之醫藥組成物不做稀釋或其他修飾添加至噴霧器中。

21. 一種用於口服投予之醫藥組合，其包括：

(a) 噴霧器：及

(b) 在無推進劑之無菌單位劑量包裝中之醫藥組成物，該醫藥組成物包括福莫特羅或其鹽，其基於福莫特羅游離鹼，於藥理上適合的溶液中的濃度為自約 0.08 μ g/mL 至約 26 μ g/mL，其中該組成物進一步包括水及濃度為自約 1 mM 至約 20 mM 之檸檬酸鹽緩衝液，該組成物具有約 5 之 pH 值且具有在 25°C 儲存 3 個月後大於約 90% 之估計架儲期及在 5°C 儲存 3 個月後大於約 95% 之估計架儲期；其中

在直接投予至有此需要之個體之前，將約 1 至約 2 毫升之醫藥組成物不做稀釋或其他修飾添加至噴霧器中。

22. 如申請專利範圍第 19 至 21 項中任一項之醫藥組合，其進一步包括張力調節劑。

23. 如申請專利範圍第 22 項之醫藥組合，其中該張力調整劑為氯化鈉。

24. 如申請專利範圍第 19 至 21 項中任一項之醫藥組合，其中該包裝係選自泡形罩、瓶子、管子、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器及注射器所組成之族群中。

25. 如申請專利範圍第 19 至 21 項中任一項之醫藥組合，其中該包裝為一小瓶。

26. 如申請專利範圍第 25 項之醫藥組合，其中該小瓶係以疊層板包裝。

十一、圖式：

無。